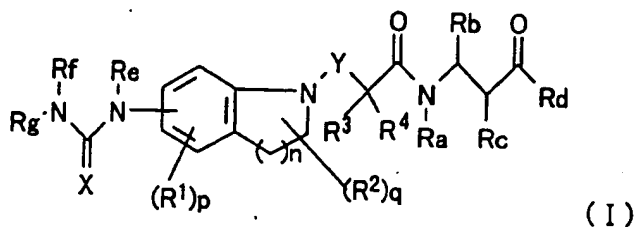




(57)要約

$\alpha_v\beta_3$  インテグリン阻害作用を有し、血管新生の阻害又はPTCA後の再狭窄の防止等に有用な、下記一般式 (I) で示される含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩並びにその医薬組成物。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

## 明 細

### 含窒素ヘテロ環誘導体

#### 技術分野

本発明は、医薬、特に $\alpha v\beta 3$ インテグリン阻害作用を有する含窒素ヘテロ環誘導体に関する。

#### 背景技術

インテグリンは $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 鎖のヘテロダイマーからなる膜糖蛋白質であり、多くの細胞に広く存在し、種々の生理現象に関わっている遺伝子スーパーファミリーで有ることが知られている。特に、細胞接着において細胞膜上の受容体として細胞外マトリックスの接着因子との結合に関与し、細胞外の情報を細胞内へ伝達している。さらに近年、細胞内の情報を細胞外に伝達することも示され、インテグリンが生理現象において重要な分子の一つであると考えられている。

インテグリンスーパーファミリーの一員である $\alpha v\beta 3$  インテグリン（以後 $\alpha v\beta 3$  と略す）は、内皮細胞、平滑筋細胞、破骨細胞、メラノーマ細胞等に発現し、細胞-細胞外マトリックス間の接着に関わっている。 $\alpha v\beta 3$  は、細胞上のビトロネクチン受容体として同定されたが、ビトロネクチンの他にフィブリノーゲン、フィブロネクチン等もリガンドとして結合することが示された。

$\alpha v\beta 3$  と細胞外マトリックスは、接着因子の Arg-Gly-Asp (RGD) 配列を介して結合することが知られている。RGD 配列はフィブロネクチンの細胞接着に必要な最小配列として同定された。その後、フィブリノーゲン、フォンヴィルブランド因子、ビトロネクチンその他の接着因子にも RGD 配列が存在し、その配列を介して細胞に結合する。また、RGD 配列を認識するインテグリンも $\alpha v\beta 3$  以外に $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha IIb\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 1$  等の存在が知られている。

血管内皮細胞が細胞外マトリックス上を移動することが血管新生のメカニズムの一つであり、その際インテグリンと細胞外マトリックスの結合が重要

な働きを果たしている。創傷部位の血管内皮細胞において $\alpha v\beta 3$  が高発現しており、実際に正常の血管に比べ腫瘍あるいは炎症部位の新生血管で $\alpha v\beta 3$  が高発現している (Brooks et al., Science, 264, 569-571, 1994)。 $\alpha v\beta 3$  阻害抗体並びに $\alpha v\beta 3$  を阻害する RGD 含有ペプチドは、鶏卵しょう尿膜の血管新生を阻害し、その作用は $\alpha v\beta 3$  の阻害により内皮細胞がアポトーシスを起こすためと考えられた (Brook et al, Cell, 79(1994), 1157-1164)。 $\alpha v\beta 3$  の阻害は、血管新生を阻害するとともに腫瘍のサイズを小さくし (Brook et al, Cell, 79(1994), 1157-1164)、 $\alpha v\beta 3$  阻害抗体が担癌ヌードマウスで癌増殖抑制作用を示した (Brooks et al., J. Clin. Invest. 96, 1815-1822, 1995)。また、マウス網膜症モデルにおいて $\alpha v\beta 3$  を阻害する RGD 含有ペプチドが網膜での血管新生を抑制した (Hammes et al., Nature Med. 2, 529-533, 1996)。これらの報告から、 $\alpha v\beta 3$  阻害剤はその病態に血管新生の関与する、癌、関節炎、リウマチ、網膜症、乾癬などの疾患の治療薬として期待されている。

$\alpha v\beta 3$  は癌細胞の転移に関与することから (Firdal et al., J. Cell. Biol. 130, 441-450, 1995)、 $\alpha v\beta 3$  阻害剤は癌転移抑制剤となる可能性がある。

$\alpha v\beta 3$  は破骨細胞にも発現誘導され、 $\alpha v\beta 3$  阻害抗体が破骨細胞と骨の結合を阻害し、骨の再吸収を阻害することが報告されている (Ross et al., J. Biol. Chem., 268, 9901-9907, 1993)。また、 $\alpha v\beta 3$  を阻害する RGD 含有ペプチドが破骨細胞の接着を阻害した (Wong et al., Mol. Pharmacol. 50, 529-537, 1996)。 $\alpha v\beta 3$  阻害抗体並びに RGD 含有ペプチドは、甲状腺、副甲状腺を切除したラットの PTHrP 誘発高カルシウム血症モデルにおいて骨再吸収を阻害し (Clippes et al., Endocrinology. 137, 918-924, 1996)、RGD をミミックした合成ペプチドは卵巣摘出ラットの PTHrP 誘発高カルシウム血症モデルにおいて骨再吸収を阻害し、骨粗鬆症を抑制した (Engleman et al., J. Clin. Invest. 99, 2284-2292, 1997)。これらの報告から、 $\alpha v\beta 3$  阻害剤は破骨細胞における骨再吸収が関与する、骨粗鬆症、高カルシウム血症、変形性骨炎、関節炎等の治療薬として期待されている。

経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の慢性期において 30-50%の頻度で再狭窄が起り、傷害部位での血管平滑筋細胞の遊走、増殖が再狭窄の成因の一つであると考えられている。 $\alpha\text{v}\beta 3$  は動脈硬化巣の内膜に高発現しており（Hoshiga et al., Circ. Res. 77, 1129-1135, 1995）、 $\alpha\text{v}\beta 3$  の阻害は平滑筋細胞の遊走を阻害する（Bilato et al., J. Clin. Invest. 100, 693-704, 1997）。また、バルーンカテーテルによる血管障害モデルにおいて、 $\alpha\text{v}\beta 3$  を阻害する RGD 含有ペプチドが内膜肥厚を抑制した（Choi et. al, J. Vasc. Surg. 19, 125-134, 1994）。よって、 $\alpha\text{v}\beta 3$  阻害剤は平滑筋細胞の遊走を阻害し、血管の内膜肥厚、PTCA 後の再狭窄の予防剤として期待されている。

また、 $\alpha\text{v}\beta 3$  は細菌やウイルスが細胞に侵入する際のレセプターとしても作用する（Current Biology, Vol.3(9), 596-599, 1993）ことから、 $\alpha\text{v}\beta 3$  阻害剤は抗ウイルス剤として有用である可能性がある。

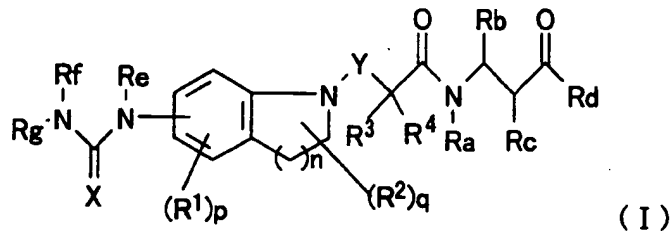
$\alpha\text{v}\beta 3$  インテグリン阻害作用を有する化合物としては、例えば、WO 97/08145 公報に示される安息香酸誘導体が知られている。

現在もなお、優れた  $\alpha\text{v}\beta 3$  インテグリン阻害剤の創製が切望されている。

#### 発明の開示

本発明者等は、 $\alpha\text{v}\beta 3$  インテグリンに拮抗する化合物につき、鋭意検討した結果、インドリン等の含窒素ヘテロ環を基本骨格とする点に特徴を有する新規な含窒素ヘテロ環誘導体が、良好な  $\alpha\text{v}\beta 3$  インテグリン阻害作用を有し、 $\alpha\text{v}\beta 3$  インテグリンの関与する疾患の予防若しくは治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成したものである。

即ち、本発明は、下記一般式（I）で示される含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩に関する。



(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。

R a : -H又は-低級アルキル、

R b、R c : 同一又は異なって、-H、-ハロゲン、-置換基を有しているもよい低級アルキル、-置換基を有しているもよい低級アルケニル、-置換基を有しているもよい低級アルキニル、-シクロアルキル、-置換基を有しているもよいアリール、-置換基を有しているもよいヘテロアリール、-CO-置換基を有しているもよい低級アルキル、-CO-置換基を有しているもよいアリール、-CO-置換基を有しているもよいヘテロアリール、-NH<sub>2</sub>-置換基を有しているもよい低級アルキル、-NH<sub>2</sub>-置換基を有しているもよいアリール、又は-NH<sub>2</sub>-置換基を有しているもよいヘテロアリール、

R d : -OH又は-O-低級アルキル、

R e、R f : 同一又は異なって、-H、-OH又は-低級アルキル、

R g : -H、-低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-シクロアルキル、-低級アルキレン-シクロアルキル、-置換基を有しているもよいアリール、-置換基を有しているもよいヘテロアリール、-低級アルキレン-置換基を有しているもよいアリール、-低級アルキレン-置換基を有しているもよいヘテロアリール、-COO-低級アルキル、-COO-シクロアルキル、-COO-置換基を有しているもよいアリール、-COO-置換基を有しているもよいヘテロアリール、-COO-低級アルキレン-シクロアルキル、-COO-低級アルキレン-置換基を有しているもよいアリール、-COO-低級アルキレン-置換基を有しているもよいヘテロアリール、-NH-低級アルキル、-NH-シクロアルキル、-NH-置換基を有しているもよいアリール、-NH-置換基を有しているもよいヘテロアリール、-NH-低級アルキレン-シクロアルキル、-NH-低級アルキレン-置換基を有しているもよいアリール、又は-NH-低級アルキレン-置換基を有しているもよいヘテロアリール、

X : =O、=S又は=NR h、

R h : -H、-低級アルキル、-COO-低級アルキル、又はR g と一体

となって $-(C_{2-6}\text{アルキレン})-$ 、

Y： $-\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ 、

p、q：同一又は異なって、0又は1～4の整数、

$R^1$ 、 $R^2$ ：同一又は異なって、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{低級アルケニル}$ 、 $-\text{低級アルキニル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{S}-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{CO}-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{低級アルキル}$ 及び $-\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ よりなる群より選択される置換基、

$R^3$ 、 $R^4$ ：同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 又は $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、及び

n：1、2又は3。以下同様。)

上記一般式(I)において、好ましい化合物は、

(1) R bが、 $-\text{H}$ ； $-\text{低級アルキル}$ ； $-\text{低級アルケニル}$ ； $-\text{低級アルキニル}$ ； $-\text{シクロアルキル}$ ； $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{低級アルキレン}-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-\text{低級アルキル}$ 及び $-\text{COOH}$ から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール；又は、 $-\text{低級アルキル}$ 及び $-\text{ハロゲン}$ から選択される1以上の置換基を有していてもよい、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有するヘテロアリールであり、

R cが、 $-\text{H}$ 又は又は $-\text{NHSO}_2-\text{アリール}$ であり、

R gが、 $-\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{低級アルケニル}$ 、 $-\text{低級アルキニル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}$ 、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有する単環ヘテロアリール、 $-\text{低級アルキレン}-\text{O}$ 、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有する単環ヘテロアリール、 $-\text{COO}-\text{低級アルキル}$ 又は $-\text{NH}-\text{アリール}$ であり、

- pが0、qが0又は1～2の整数、 $R^2$ が低級アルキルであり、且つ、 $R^3$ 、 $R^4$ が、同一又は異なって、 $-H$ 、低級アルキル又はハロゲンである、
- (2)  $R^c$ が $-H$ 、且つ、 $R^b$ がピリジル、キノリル、又は、ハロゲン、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 及び $-COOH$ から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリールである、
- (3)  $R^f$ 及び $R^e$ が $-H$ 、 $X$ が $=NH$ 又は $=O$ 、且つ $R^g$ が $-H$ 、ベンジル、 $-CH_2-$ ピリジル、アリル又は $-CH_2-$ シクロプロピルである、
- (4)  $R^f$ 及び $R^e$ が $-H$ 、 $X$ が $=NR^h$ 、且つ $R^h$ は $R^g$ と一体となって $-(C_{2-6}$ アルキレン) $-$ である、又は、
- (5)  $n$ が1である、含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩である。

又、本発明によれば、上記含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬、殊に $\alpha\beta3$ インテグリン阻害剤が提供される。

一般式(I)の化合物をさらに説明すると、次の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。

「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数1乃至3個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル及びエチルである。「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン及びトリメチレンが好ましい。「低級アルケニル」としては、好ましくは、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル及び3-ブテニルである。「低級アルキニル」としては、好ましくは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル及び1-メチル-2-プロピニルである。「シクロアルキル」は、好ましくは炭素数3～8個のシクロアルキルである。また、「 $C_{2-6}$ アルキレン」としては、炭素数2～6個の低級アルキレンであり、エチレン、トリメチレン及び2,2-ジメチルトリメチレンが好ましい。「 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 」としては、メチレンジイル、



エチレンジイルが好ましい。

「アリール」としては、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数6乃至14個のアリールが好ましく、フェニル、ナフチル及びフルオレニルが特に好ましい。「ヘテロアリール」としては、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至4個（好ましくは1乃至2個）含有する5乃至6員の単環若しくはベンゼン環と縮合したヘテロアリールを意味する。ここに、単環ヘテロアリールとしては、好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルであり、ベンゼン環と縮合したヘテロアリールとしては、好ましくは、インドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルである。

「ハロゲン」としては、F、Cl、Br及びIが挙げられる。「ハロゲンで置換された低級アルキル」としては、 $-CF_3$ が好ましい。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」、「置換基を有していてもよい低級アルケニル」及び「置換基を有していてもよい低級アルキニル」における置換基としては、特に制限は無いが、好ましくは下記A群から選択される1～4個の置換基である。

A群： $-$ ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-SH$ 、 $-S-$ 低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ 後記B群の置換基を有していてもよいアリール、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N$ （低級アルキル） $_2$ 、 $-$ 後記B群の置換基を有していてもよいアリール、 $-$ シクロアルキル及び $-$ 後記B群の置換基を有していてもよいヘテロアリール。

「置換基を有していてもよいアリール」及び「置換基を有していてもよいヘテロアリール」における置換基としては、特に制限は無いが、好ましくは下記B群から選択される1～4個の置換基である。

B群： $-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-$ シクロアルキル、 $-$ ハロゲン、 $-$ ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-$ アリール、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-SH$ 、 $-S-$ 低級アルキ

ル、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ アリール、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 低級アルキル及び $-N$ （低級アルキル）<sub>2</sub>。

本発明化合物は置換基の種類によっては、幾何変異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在する。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

また、本発明化合物は、塩を形成する場合がある。製薬学的に許容される塩であれば、特に制限はないが、酸付加塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられ、塩基との塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、あるいはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物（I）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

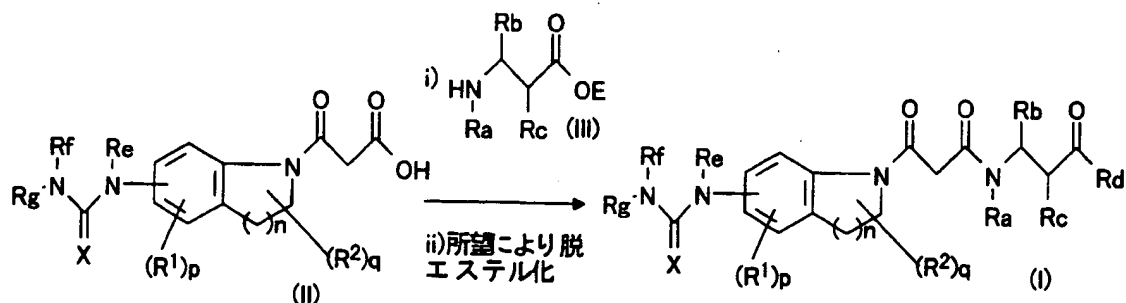
#### （製造法）

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン（Greene）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載

の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

#### 第一製法



(式中、Eは低級アルキルを意味する。以下同様。)

本発明化合物 (I) は、一般式 (II) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体とアミノ誘導体 (III) とを反応させ、更に所望により脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。

ここに、カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物 (酸クロリド、酸ブロミド等)、酸無水物 (クロロギ酸エチル、クロロギ酸ベンジル、クロロギ酸フェニル、イソ吉草酸等との混合酸無水物)、活性エステル (p-ニトロフェニルエステル、スクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、ベンゾトリアゾリルエステル等)、低級アルキルエステル、アラルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。このようなカルボン酸の反応性誘導体は、通常行われる一般的方法に従って、対応するカルボン酸から容易に得ることができる。

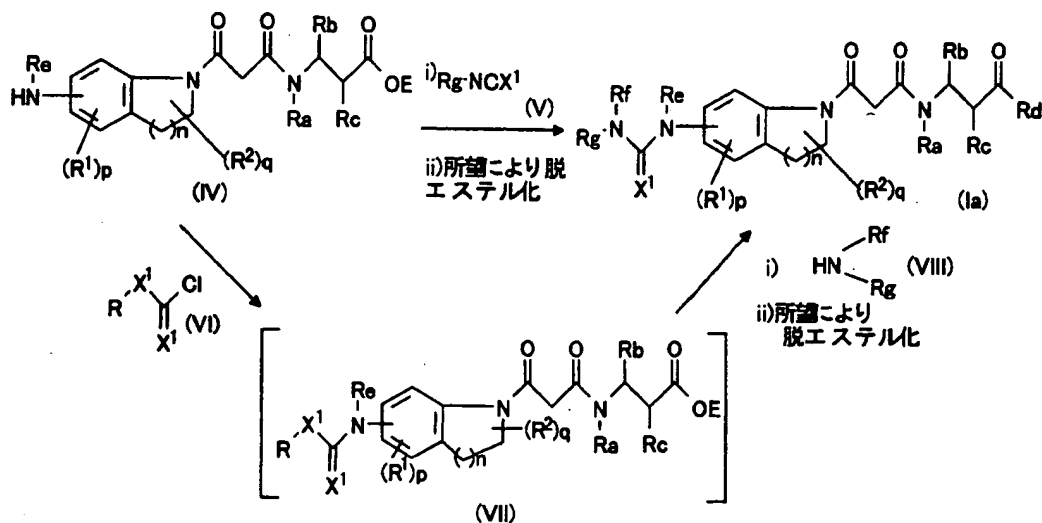
アミド化反応は常法により行うことができる。酸ハロゲン化物又は酸無水物と反応させる場合には、塩基 (水酸化ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン (TEA)、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基) の存在下行う事が好ましい。カルボン酸のまま反応させる場合には、縮合剤 (ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (W

SC)、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 等の存在下に反応させることが好ましい。場合によっては、N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 等の添加剤を加えてもよい。

溶媒は、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ピリジン等の塩基性溶媒等が挙げられる。低級アルキルエステル誘導体等と反応させる場合には更にアルコール系溶媒でもよい。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。

所望によりエステル化合物を脱エステル化反応に付してカルボン酸化合物を得ることができる。脱エステル化は酸あるいはアルカリを用いて常法により行う事ができる。

## 第二製法

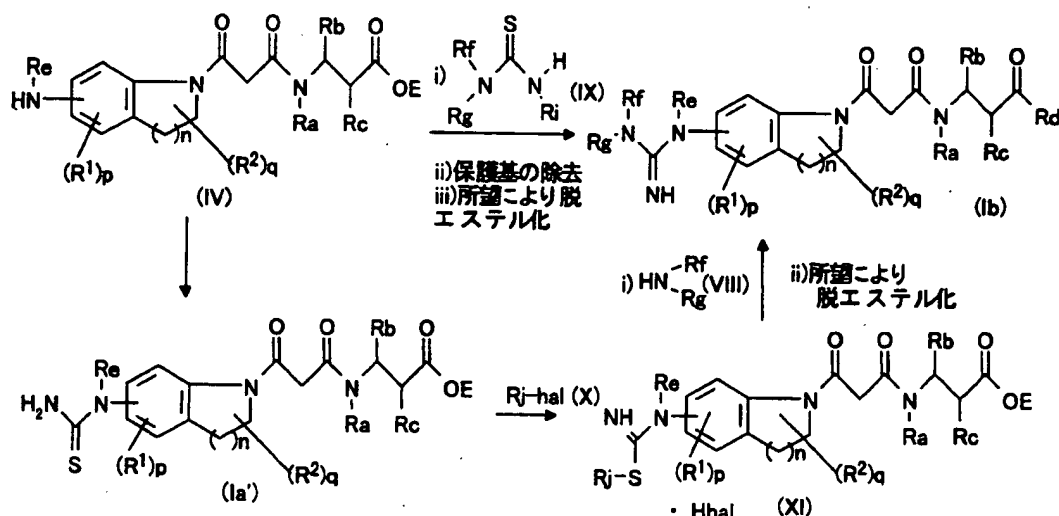


(式中、 $X^1$ はO又はSを示す。以下同様。)

本発明化合物 (Ia) は、アミノ化合物 (IV) とイソシアナート若しくはイソチオシアナート化合物 (V) とを反応させるか、あるいはカーバメート (VI)

I) を経由して種々のアミンもしくはヒドラジンと反応させ、更に所望により常法に従って脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。反応は通常、溶媒の存在下で好適に行われる。使用される溶媒としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えば前記ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、又はヘキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は混合して用いてもよい。また必要に応じて、前記第一製法と同様の塩基を添加してもよい。反応は冷却下ないし加温下で行われる。反応時間は反応試薬、反応温度、溶媒等によって異なるが、通常数分ないし数十時間である。

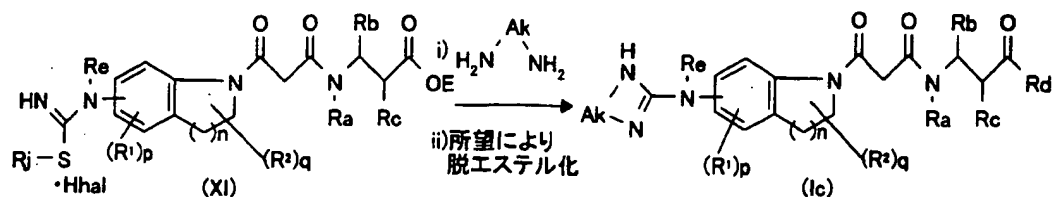
### 第三製法



(式中、R i は  $-\text{CO}-\text{O}-$  低級アルキルを、h a l はハロゲンを、R j は低級アルキル基をそれぞれ示す。以下同様。)

本発明化合物 (Ib) は、アミノ化合物 (IV) およびチオウレア化合物 (IX) を用いて、例えば Yaw Fui Yong 等著、J. Org. Chem., 1997, 62, 1540. の方法に準じて合成するか、あるいは、前記第二製法により得られるチオウレア化合物 (Ia') を経て常法により S-アルキル体 (XI) に変換した後、種々のアミン類 (VIII) を用いて公知の求核置換反応を行い、更に常法による保護基の除去並びに所望により脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。

## 第四製法



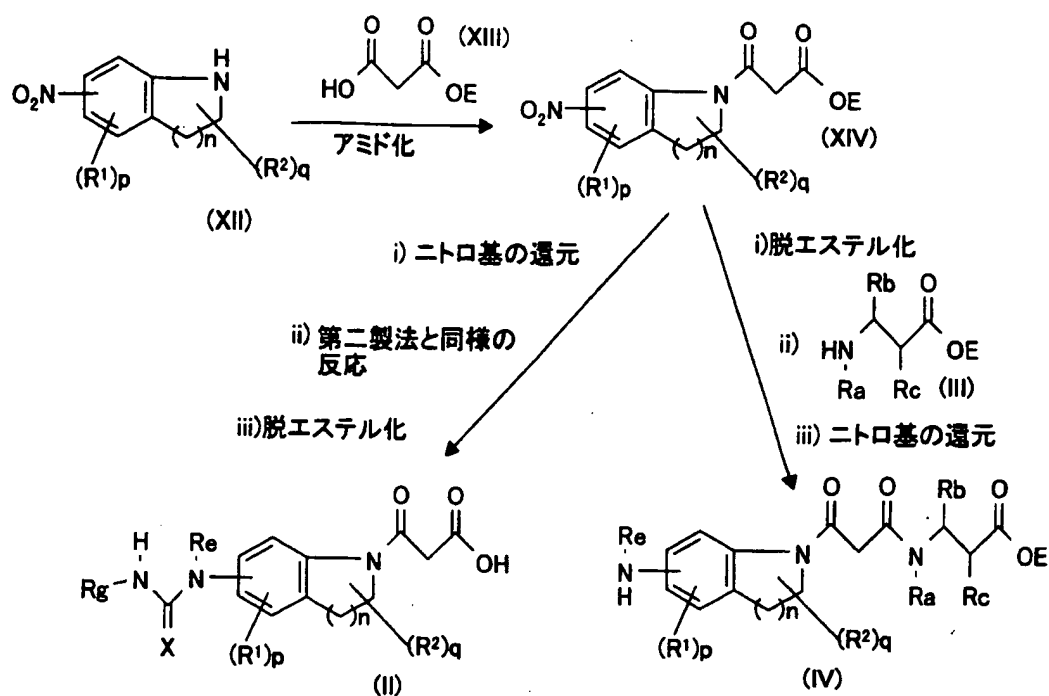
(式中、AkはC<sub>2-6</sub>アルキレンを示す。)

本発明化合物(Ic)は、前記第三製法で得られるS-アルキル体(XI)と種々のアルキルジアミンとを反応させ、更に所望により、常法に従って脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。反応溶媒としては、アルコール系溶媒、アミド系溶媒、又はジメチルスルホキシド等、化合物(XI)を溶解しうる溶媒が好適に用いられる。反応は室温下ないし加温下で行われる。反応時間は反応試薬、反応温度、溶媒等によって異なるが、通常数時間ないし数日間である。

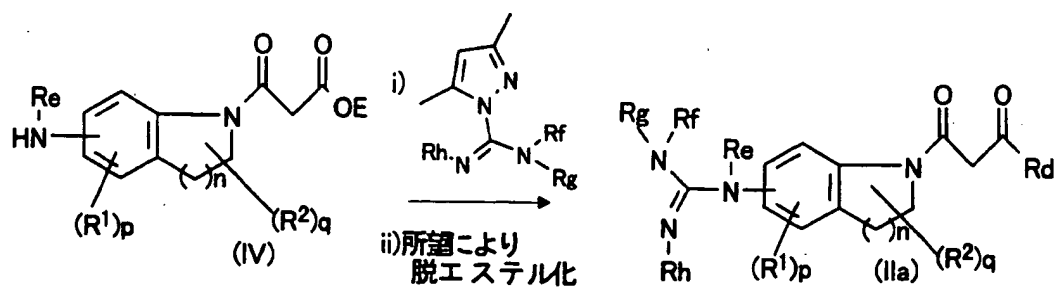
本発明の化合物は置換基の種類によっては、更に公知のN-アルキル化反応や置換反応を経て製造される。

## 原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。各反応は前記本発明化合物の製法に使用した条件と同様にして、または当該技術分野で用いられる通常の実験条件を適用して行う事ができる。



また、XがNRhである原料化合物(IIa)は以下の反応経路図に示される、  
B. Drake 等著、Synthesis, 1994, (6), 579.に記載の方法に準じて製造することが出来る。



上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常、造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマト

グラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

#### 産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特に、 $\alpha v \beta 3$  インテグリン阻害作用を有し、 $\alpha v \beta 3$  インテグリンがその病態に関与する、血管新生、破骨細胞による骨再吸収、平滑筋細胞の遊走、細菌やウイルスの進入等を伴う疾患、例えば、癌、癌転移（癌の骨転移を含む）、網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、骨粗鬆症、高カルシウム血症、PTCA 後の再狭窄、ウイルス感染症等の予防・治療剤として有用である。

本発明化合物の $\alpha v \beta 3$  インテグリン阻害作用は以下の薬理試験（１）によって確認された。また、本発明化合物の $\alpha v \beta 3$  インテグリンが関与する疾患への有用性は、後記薬理試験（２）並びに（３）等の公知の疾患モデルを用いた薬理試験により確認される。

##### （１） $\alpha v \beta 3$ インテグリンへのピトロネクチン結合阻害試験

$\alpha v \beta 3$  インテグリンは、ヒト胎盤を 50 mM n-octyl-b-thioglucoside で可溶化した画分よりマウス抗ヒト $\beta 3$  インテグリンモノクローナル抗体 B6A3 並びにマウス抗ヒト $\alpha IIb \beta 3$  インテグリンモノクローナル抗体 C4G1 (Yano et al., J. Biochem. 116, 778-786, 1994) を用いて精製された。また、ピトロネクチンは NHS-Biotin (Pierce 社) を用いてビオチン化された。

96穴マイクロプレート (MaxiSorp™, Nunc 社) に TBS (20mM Tris-HCl pH7.4, 150mM NaCl, 1 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1mM  $\text{MnCl}_2$ ) で 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$  とした精製 $\alpha v \beta 3$  の 100 $\mu\text{l}$  を添加し、室温で一晩放置した。溶液を除去した後、200 $\mu\text{l}$  の 1%BSA/TBS を添加し 37℃で2時間放置した。TBS で1回洗浄した後、試料とビオチン化ピトロネクチンを添加し、37℃で3時間反応させ、さらに TBS で3回洗浄した。TBS で 1000 倍希釈したストレプトアビジン-ビオチン化西洋ワサビペルオキシダーゼ複合体 (Amersham 社) を 100 $\mu\text{l}$  ずつ添加し、室温で1時間反応させた後、TBS で3回洗浄した。100 $\mu\text{l}$  の 2, 2'-アジノビス-3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸溶液 (Bio Rad 社) を添加する



ことにより発色させ、415 nm の吸光度をマイクロプレートリーダーにて測定した。

本発明化合物は $\alpha v\beta 3$  インテグリンへのビトロネクチンの結合を良好に阻害し、実施例 1 b、2 b、3、8、12、13、14、20、21、45、46 及び 47 の化合物の  $IC_{50}$  値はいずれも 10 nM 以下であった。

## (2) 血管新生阻害試験

本発明化合物の血管新生阻害作用は、文献 (Sato et al. FEBS-Lett., 322 (2), 155-158, 1993) 記載の方法を用いて確認される。

## (3) PTCA後の再狭窄予防試験

本発明化合物の有用性は、文献 (Janiak et al., Hypertention, 20, 737-745, 1992) 記載のラット頸動脈一次傷害モデルを用いて (但し、測定は摘出した頸動脈の組織切片をエラスチカ・ワンギーソンにて染色し、中膜、内膜面積を画像解析にて測定する方法により)、確認される。

本発明化合物 (I) 又はその塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物は、一般式 (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸

のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤としては固体、液体、半固体状のものであり、自体公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から10mg/kg、好ましくは0.001から1mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.00001から1mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。経鼻投与の場合は、1日の投与量は、体

重当たり約0.0001から10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

##### 参考例1

6-ニトロインドリンを1,2-ジクロロエタンに溶解し、氷冷下にてTEA及びエチルマロニルクロライドを加え、室温にて反応させた。生成物を精製し、3-(6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルを黄色固体として得た。

##### 参考例2

a) 3-(6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルをエタノール-THFに溶解し、10%パラジウム炭素粉末を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、3-(6-アミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルの黄色固体を得た。

b) これをクロロホルムに溶解し、イソシアン酸ベンジルを加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に2-プロパノール及びジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾取し、3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸エチルを無色固体として得た。

##### 参考例3

3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸エチルをメタノール-THFに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。常法により生成物を精製し、3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸を無色固体として得た。

##### 参考例4

参考例 1 と同様にして、3-(3,3-ジメチル-6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルを黄色固体として得た。更にこれを参考例 3 と同様に脱エステル化反応に付し、3-(3,3-ジメチル-6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸を無色固体として得た。

#### 参考例 5

3-(3,3-ジメチル-6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸を DMF に溶解し、氷冷下、CDI を加えた後、(±)-3-アミノ-3-(3-ピリジル)-プロピオン酸エチル 二塩酸塩と N-メチルモルホリンを加え、室温で 3 日間反応させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(±)-3-[3-(3,3-ジメチル-6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジニル)プロピオン酸エチルを得た。

#### 参考例 6

(±)-3-[3-(3,3-ジメチル-6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジニル)プロピオン酸エチルをメタノール-酢酸に溶解し、亜鉛粉末を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、生成物を精製し、(±)-3-[3-(3,3-ジメチル-6-アミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジニル)プロピオン酸エチルを得た。

#### 参考例 7

3-(6-アミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルをジクロロメタンに溶解し、N,N'-ビス-*tert*-ブトキシカルボニルチオウレア、TEA、及びヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウムを加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で終夜攪拌し反応させた。生成物を精製して 3-[6-[N,N'-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)グアニジノ]インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸エチルを白色固体として得た。

#### 参考例 8

参考例 7 で得られた化合物をメタノールに溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、50℃で 1.5 時間攪拌した。生成物を精製し、3-[6-N-(*tert*-ブトキシカルボニル)グアニジノインドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸を白色固体として得た。

## 参考例 9

参考例 7 で得られた化合物を含む THF 溶液中に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液及び同量の精製水を加え約 2 時間室温攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して氷冷下 0.5 N 塩酸にて酸性溶液 (pH≒4) とした後、酢酸エチルで抽出し、常法により精製して、3-{6-[N,N'-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)グアニジノ]インドリン-1-イル}-3-オキソプロピオン酸を得た。

## 参考例 10

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(3,5-ジメチルピラゾイル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールと 3-(6-アミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルをアセトニトリル中で反応させ、常法により生成物を精製し、3-(6-{[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ}インドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルを得た。

## 参考例 11

参考例 10 で得られた化合物を参考例 3、続いて参考例 5 と同様に処理して、(±)-3-[3-(6-{[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ}インドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。

## 参考例 12

参考例 5 と同様にして (±)-3-[3-(6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。

## 参考例 13

参考例 6 と同様にして (±)-3-[3-(6-アミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。

## 参考例 14

参考例 13 で得られた化合物を THF に溶解し、氷冷下にてベンゾイルイソチオシアナートを加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿物を濾取し、(±)-3-[3-[6-(3-ベンゾイルチオウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。

## 参考例 15

(±)-3-[3-オキソ-3-(6-チオウレイド-インドリン-1-イル)-プロパノイルアミノ]-ピリジン-3-イル-プロピオン酸エチルをアセトンに懸濁し、ヨウ化メチルを加え、60℃にて2時間の攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾取し、3-[3-[6-(2-メチルイソチオウレイド)-インドリン-1-イル]-3-オキソ-プロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチル・ヨウ化水素酸塩を黄色固体として得た。

## 参考例 16

(アミノメチル)シクロプロパン塩酸塩をTHFに懸濁し、ベンゾイルイソチオシアナート及びTEAを加え、室温にて14時間攪拌した。常法により生成物を精製し、1-ベンゾイル-3-シクロプロピルメチルチオウレアを黄色固体として得た。質量分析値(m/z):FAB(Pos.)235(M+H)<sup>+</sup>。

## 参考例 17

(±)-3-[3-(6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルより参考例2a)と同様にして、(±)-3-[3-(6-ヒドロキシアミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロピパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを黄色固体として得た。

参考例1~3と同様にして、表2の参考例18~27の化合物を得た。

## 実施例 1

a) 参考例8で得られた化合物470mgをDMFに溶解させ、HOBt 263mg、WSC・HCl 299mg、(±)-3-アミノ-3-(3-ピリジル)-プロピオン酸エチル二塩酸塩417mg、ジイソプロピルエチルアミン0.7mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(400:10:1)溶出部より(±)-3-[3-(6-N-tert-ブトキシカルボニルグアニジノインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチル590mgを得た。

b) この化合物590mgをメタノール12mlに懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液2.2mlを加え60℃で1時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸3.3mlを

加え十分に攪拌後、減圧下濃縮した。生じた残渣にトリフルオロ酢酸 15ml を加え、室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (ODS-A 120-230/70) で精製した。水-メタノール (9:1) 溶出画分より得られた油状物に、水、メタノール、エタノールを適量加え、析出した結晶をろ取し、(±)-3-[3-(6-グアニジノインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸 120mg を得た。

#### 実施例 2

a) 3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸 1.30g を DMF 20ml に溶解し、氷冷下、CDI 0.72g を加えた。1 時間の攪拌の後、(±)-3-アミノ-3-(3-ピリジル)-プロピオン酸エチル 二塩酸塩 1.18g と TEA 1.53ml を 10ml の DMF に溶解したものを反応系に滴下し、室温で 4 時間反応させた。反応混合物に水 100ml を加え、よく攪拌した後に析出物を濾取、水洗した。得られた粗生成物を DMF に溶解し、ジエチルエーテルを加えることで再度析出させ、(±)-3-[3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを 1.39g 得た。

b) 前記 a) で得られた化合物 0.95g をエタノール 19ml 中で攪拌、懸濁し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を 5.37ml 加え、60℃で 1 時間攪拌した。減圧濃縮によりエタノールを留去してから 1 N 塩酸 5.37ml を滴下し、十分に攪拌した後に析出物を濾取、水洗することで(±)-3-[3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を 0.96g 得た。

#### 実施例 3

参考例 6 で得られた化合物 0.58g をアセトニトリル 20ml に溶解し、イソシアン酸ベンジル 530mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム-メタノール (20:1) 溶出部より(±)-3-[3-[6-(3-ベンジルウレイド)-3,3-ジメチル-インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチル 720mg を得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-[3-[6-

(3-ベンジルウレイド)-3,3-ジメチル-インドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を得た。

#### 実施例 4

参考例 14 で得られた化合物 2.61g をエタノール 52ml に懸濁し、炭酸カリウム 1.29g を加え、50℃にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に蒸留水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣に 2-プロパノール及びジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾取し、黄色固体として得た。この化合物を実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-[3-オキソ-3-(6-チオウレイド-インドリン-1-イル)-プロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を得た。

#### 実施例 5

参考例 15 で得られた化合物 404mg をエタノールに溶解し、ベンジルアミン 80mg 及び TEA 75mg を加え、90℃にて 11 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾取し、黄色固体として得た。これをメタノール 5.6ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.85ml を加え、室温で 1 時間、50℃にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え中和し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(±)-3-{3-[6-(N-ベンジルグアニジノ)-インドリン-1-イル]-3-オキソ-プロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸 55mg を黄色固体として得た。

#### 実施例 6

(±)-3-{3-[6-(2-メチルイソチオウレイド)-インドリン-1-イル]-3-オキソ-プロピオニルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチル・ヨウ化水素酸塩 404mg をエタノールに溶解し、1,3-ジアミノプロパン 509mg を加え、80℃にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、2-プロパノール及びジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾取し、橙色固体として得た。これをメタノール 8.0ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.37ml を加え、室温で 1 時間、50℃にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え中和し、減圧濃縮した。



残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(±)-3-{3-オキソ-3-[6-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)-インドリン-1-イル]-プロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸 24mg を黄色固体として得た。

#### 実施例 7

参考例 1 3 で得られた化合物 222mg を塩化メチレン 6ml に溶解し、TEA 234 $\mu$ l、1-ベンゾイル-3-シクロプロピルメチルチオウレア 197mg 及びヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム 215mg を加え、室温にて 23 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(±)-3-{3-[6-(N'-ベンゾイル-N'-シクロプロピルメチルグアニジノ)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチル 197mg を橙色オイルとして得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-{3-[6-(N'-ベンゾイル-N'-シクロプロピルメチルグアニジノ)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を得た。

#### 実施例 8

参考例 1 3 で得られた化合物 233mg を 1,2-ジクロロエタン 7.0ml に溶解し、TEA 77mg 及びクロロ蟻酸フェニル 101mg を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に(アミノメチル)シクロプロパン塩酸塩 70mg 及びTEA 71mg を加え、60℃にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、214mg の黄色固体を得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-{3-[6-(3-シクロプロピルメチルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を得た。

#### 実施例 9

参考例 1 3 で得られた化合物 304mg を酢酸 1.5ml 及び蒸留水 3.0ml に溶解し、シアン酸ナトリウム 100mg を加え、60℃にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、280mg の淡褐色固体を得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-[3-(6-ア

ミノ-インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を得た。

#### 実施例 10

参考例 9 で得られた化合物を参考例 5 と同様に処理し、(±)-3-(3-{6-[N,N'-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)グアニジノ]インドリン-1-イル}-3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。この化合物 0.64g を含む THF 溶液 7 ml 中に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.5ml および精製水 1.5ml を添加し、約 6 時間室温撹拌した。溶媒を減圧下濃縮して氷零下 0.5N 塩酸にて酸性溶液 (pH≒4) とした後、酢酸エチル 300ml で抽出した。有機層を乾燥・濃縮することにより、(±)-3-(3-{6-[N,N'-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)グアニジノ]インドリン-1-イル}-3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(3-ピリジル)プロピオン酸 0.41g を得た。

#### 実施例 11

参考例 11 で得られた化合物を 4N 塩化水素-ジオキサン溶液 5ml 中にて約 4 時間室温撹拌し、溶媒留去後生じた結晶を無水 THF にて洗浄・乾燥することにより、(±)-3-(3-{6-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]インドリン-1-イル}-3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチル 二塩酸塩を得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-(3-{6-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]インドリン-1-イル}-3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を得た。

#### 実施例 12

3-(6-{[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ}インドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸 0.47g を含む DMF 20 ml 中に、HOBt 0.16g、WSC・HCl 0.23g、トリエチルアミン 0.17ml および(±)-3-アミノ-3-(キノリン-3-イル)-プロピオン酸エチル 0.35g を順次添加し、約 12 時間室温撹拌した。減圧下溶媒を留去し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製し、クロロホルム/メタノール (10:1) 溶出部より表記化合物を含む(±)-3-{3-[6-{[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ}インドリン-1-イル]-

3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(キノリン-3-イル)プロピオン酸エチルを含む粗生成物 0.68g を得た。これを塩化メチレン 18ml 中に溶かし、トリフルオロ酢酸 6ml を添加後約 1 時間室温撈拌した。溶媒留去により生じた結晶を THF 20ml および精製水 5ml 中に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液 5ml を添加後、約 1 時間室温撈拌した。反応溶液の約半分量を減圧下にて留去し 1N 塩酸水溶液にて弱酸性溶液 (pH≒4) とした後、溶媒留去して生じた残渣を逆層カラムクロマトグラフィにて精製し、水-メタノール (3:2) 溶出部より (±)-3-(3-{6-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]インドリン-1-イル})-3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(キノリン-3-イル)プロピオン酸 160mg を得た。

表 3～4 に示す実施例 13～19 及び表 5～7 に示す実施例 20～40 の化合物は実施例 2 と同様にして、表 8 に示す実施例 41～44 の化合物は実施例 1 と同様にして、表 9 に示す実施例 45 は実施例 6 と、実施例 46 は実施例 8 と、及び実施例 47 は実施例 12 と同様にして、それぞれ適当な原料化合物より製造した。

参考例 1～15 及び 17 の化合物の物理化学的性状を表 1 に、参考例 18～27 の化合物の構造と物理化学的性状を表 2 に、及び実施例化合物の構造並びに物理化学的性状を表 3～9 に示す。また、表 10 及び 11 には本発明に含まれる他の化合物を具体的に示した。これらの化合物は前記実施例若しくは製造法に記載の方法と同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

表中の記号は以下の意味を有する。

Ex.: 実施例番号、Rf.: 参考例番号、Sal.: 塩、Com.: 化合物番号、DAT.: 物理化学的性状、F.: FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>、FN.: FAB-MS(M-H)<sup>-</sup>、N.: 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ: 、N-2.: 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準) δ: 、Boc.: tert-ブトキシカルボニル、Ph.: フェニル、Bn.: ベンジル、及び 3-Bn-UR.: 3-ベンジルウレイド。

表 1

Ref.	DAT
1	N-2: 1.32(3H,t,J=7.3),3.31(2H,t,J=8.6),3.59(2H,s),4.14-4.38(4H,m),7.30(1H,d,J=8.1),7.94(1H,dd,J=2.3,8.1),9.03(1H,d,J=2.3)
2b	N: 1.21(3H,t,J=7.2),3.04(2H,t,J=8.1),3.65(2H,s),4.03-4.18(4H,m),4.28(2H,d,J=5.7),6.45(1H,t,J=5.7),7.07(1H,d,J=8.1),7.20-7.36(6H,m),8.03(1H,s),8.57(1H,s)
3	N: 3.03(2H,t,J=8.4),3.53(2H,s),4.07(2H,t,J=8.4),4.27(2H,d,J=5.7),6.47(1H,t,J=6.0),7.05(1H,d,J=8.1),7.22-7.35(6H,m),8.01(1H,s),8.59(1H,s),12.76(1H,br)
4	N: 1.35(6H,s),3.63(2H,s),3.99(2H,s),7.56(1H,d,J=8.4Hz),7.98(1H,d,J=2.4,8.3),8.78(1H,br,d),12.82(1H,br,s)
5	F : 455
6	N-2: 1.12(3H,t,J=7.5),1.14(3H,s),1.18(3H,s),2.86(2H,d,J=7.8),3.32(2H,s),3.71(2H,d,10.2,24.3),4.03(2H,q,J=7.2),4.97(1H,br,s),5.25(1H,q,J=7.5),6.23(1H,dd),6.83(1H,d,J=7.5),7.35-7.38(2H,m),7.78(1H,d,J=7.8),8.46(1H,dd),8.58(1H,br,d),8.73(1H,d,J=8.1)
7	N-2: 1.30(3H,t,J=7.3),1.49(9H,s),1.52(9H,s),3.18(2H,t,J=7.3),3.54(2H,s),4.09(2H,t,J=8.3),4.25(2H,q,J=7.3),7.15(1H,d,J=8.3),7.76(1H,dd,J=2.0,7.8),8.10(1H,d,J=2.0),10.3(1H,s),11.6(1H,s).
8	N: 1.39 (9H, s), 3.09 (2H, t, J=8.3), 3.55 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=8.3), 7.16(1H, d, J=8.3), 7.27 (1H, brd, J=7.8), 7.84 (1H, s)
9	N-2: 1.52(18H,br),3.22(2H,t,J=8.1),3.47(2H,s), 4.07(2H,t,J=8.1),7.18(1H,d,J=8.4),7.48(1H, dd,J=2.1,8.4),8.47(1H,d,J=2.1),10.35(1H,br).
10	N-2: 1.30(3H,t,J=7.2),1.52(9H,s),3.14(2H,t,J=8.4),3.42(2H,t,J=7.8),3.53(2H,s),3.70-3.83(2H,m),4.07(2H,t,J=8.4),4.24(2H,q,J=7.2),7.09(1H,d,J=8.1),7.68(1H,dd,J=2.1,8.1),8.17(1H,br),9.43(1H,br).
11	N-2: 1.20(3H,t,J=7.2),1.55(9H,s),2.91(1H,d,J=6.6),2.96(1H,d,J=6.6),3.13(2H,t,J=8.4),3.44(2H,d,J=2.4),3.71-3.85(4H,m),4.04-4.19(4H,m),5.53(1H,q,J=6.6),7.10(1H,d,J=8.1),7.61(1H,dd,J=1.8,8.1),7.68-7.76(1H,m),8.23(1H,d,J=1.8),8.51(1H,dd,J=2.1,7.8),8.63(1H,d,J=2.1),8.93(1H,d,J=7.8)
12	N-2: 1.12(3H,t,J=6.9),2.88(2H,d,J=7.2),3.25(2H,t,J=9.0),3.51(2H,s),4.03(2H,q,J=6.9),4.12-4.27(2H,m),5.27(1H,q,J=8.1),7.38(1H,dd,J=4.8,7.8),7.59(1H,d,J=8.4),7.76-7.81(1H,m),7.93(1H,dd,J=2.1,8.4),8.47(1H,dd,J=1.5,4.8),8.59(1H,d,J=2.4),8.77-8.82(2H,m)
13	N: 1.12(3H,t,J=6.9),2.84-2.94(4H,m),3.40(2H,s),3.91-4.06(4H,m),4.96(2H,s),5.26(1H,q,J=7.8),6.21(1H,dd,J=1.8,7.5),6.83(1H,d,J=7.5),7.34-7.42(2H,m),7.78(1H,d,J=7.8),8.47(1H,d,J=4.8),8.58(1H,br),8.74(1H,d,J=8.1)
14	N: 1.12(3H,t,J=7.2),2.38(2H,d,J=7.2),3.09-3.17(2H,m),3.47(2H,s),3.99-4.18(4H,m),5.27(1H,q,J=7.5), 7.26(1H,d,J=7.5),7.35-7.40(2H,m),7.51-7.57(2H,m), 7.66(1H,t,J=7.5),7.77-7.81(1H,m),7.96-8.00(2H,m),8.26 (1H,s),8.47(1H,d,J=4.8),8.59(1H,d,J=1.8),8.78(1H,d,J=8.1),11.51(1H,s),12.52(1H,s)
15	N: 1.12(3H,t,J=7.5),2.67(3H,s),2.88(2H,d,J=7.2), 3.14(2H,t,J=8.1),3.49(2H,s),3.99-4.20(4H,m),5.25 (1H,q,J=7.5),6.95(1H,d,J=7.5),7.32-7.41(2H,m),7.81 (1H,d,J=8.1),7.93(1H,s),8.47(1H,d,J=4.8),8.59(1H,d,J=1.2),8.92(1H,d,J=8.1)
17	N: 1.12(3H,t,J=6.9),2.85-3.01(4H,m),3.42(2H,s), 3.98-4.07(4H,m),5.26(1H,q,J=7.5),6.50(1H,d,J=8.1), 6.98(1H,d,J=8.4),7.33-7.42(2H,m),7.67(1H,s),7.78(1H,t, J=7.8),8.18(1H,s),8.22(1H,s),8.46(1H,br),8.58(1H,s), 8.75(1H,d,J=7.5)

表 2

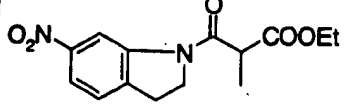
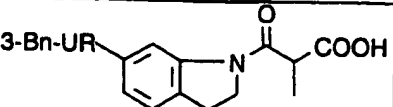
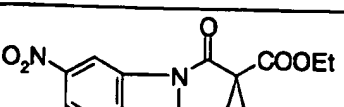
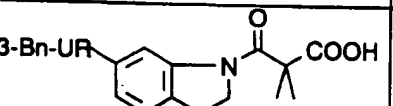
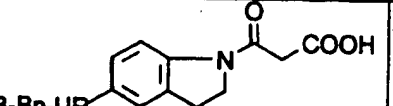
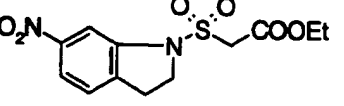
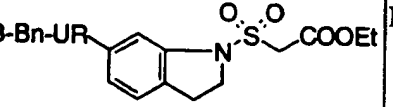
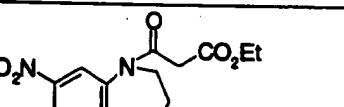
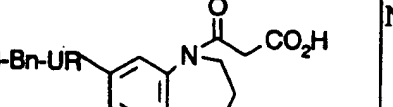
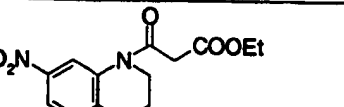
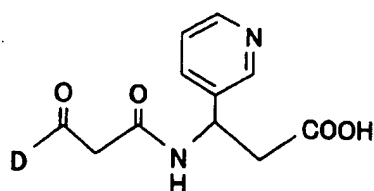
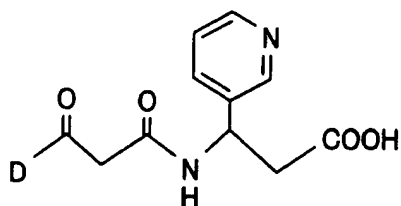
Ref	Str	DAT
18		N: 1.18(3H,t,J=6.9), 1.35(3H,d,J=6.8), 3.29(2H,m), 3.97(1H,q,J=6.8), 4.10-4.17(2H,m), 4.19-4.26(2H,m), 4.33-4.39(1H,m), 7.52(1H,d,J=8.3), 7.96(1H,dd,J=2.5,8.3), 8.23(1H,d,J=2.5)
19		N: 1.28(3H,t,J=7.3), 3.06(2H,t,J=8.3), 3.79(1H,q,J=7.3), 3.82-4.12(1H,m), 4.14-4.22(1H,m), 4.28(2H,d,J=5.9), 6.49(1H,t,J=5.9), 7.07(1H,d,J=7.8), 7.22-7.35(6H,m), 8.09(1H,d,J=1.9), 8.55(1H,s), 12.7(1H,br).
20		N: 1.19(3H,t,J=7.4), 1.45(6H,s), 3.26(2H,t,J=8.3), 3.97(2H,t,J=8.3), 4.20(2H,q,J=7.4), 7.53(1H,d,J=8.3), 7.97(1H,dd,J=2.0,8.3), 8.87(1H,d,J=2.0)
21		N: 1.39(6H,s), 3.01(2H,t,J=8.3), 3.91(2H,t,J=8.3), 4.29(2H,d,J=5.9), 6.48(1H,t,J=5.9), 7.07(1H,d,J=7.8), 7.20-7.35(6H,m), 8.13(1H,d,J=1.9), 8.54(1H,s), 13.0(1H,br).
22		N: 1.31(3H,t,J=7.2), 3.31(2H,t,J=8.4), 3.60(2H,s), 4.24(2H,t,J=8.4), 4.26(2H,q,J=7.2), 8.05(1H,s), 8.12(1H,d,J=8.7), 8.31(1H,d,J=8.7).
23		N-2: 1.25(3H,t,J=7.4), 3.30(2H,t,J=8.3), 4.12-4.16(4H,m), 4.26(2H,t,J=8.8), 7.34(1H,d,J=8.3), 7.93(1H,dd,J=2.0,8.3), 8.15(1H,d,J=2.0)
24		N: 3.01(2H,t,J=8.3), 4.01(2H,t,J=8.3), 4.17(2H,s), 4.29(2H,d,J=5.9), 6.51(1H,t,J=5.9), 7.09(1H,d,J=7.8), 7.17-7.35(7H,m), 8.67(1H,s), 13.36(0.7H,brs)
25		N-2: 1.22(3H,t,J=7.5), 1.31-1.47(1H,m), 1.78-1.90(1H,m), 1.95-2.13(2H,m), 2.67(1H,ddd,J=2.0,11.7,13.8), 2.80-3.05(2H,m), 3.25(2H,s), 4.11(2H,q,J=7.0), 4.77(1H,m), 7.45(1H,d,J=8.1), 8.10(1H,d,J=2.1), 8.13(1H,dd,J=2.1,8.1)
26		N: 1.24(1H,br.s), 1.72(2H,br.s), 1.87(1H,m), 2.53-2.78(3H,m), 3.11(2H,s), 4.29(2H,br.s), 4.47(1H,d,J=13.2), 6.67(1H,t,J=6.0), 7.14(1H,d,J=8.4), 7.22-7.34(7H,m), 8.62(1H,s), 12.44(1H,s)
27		N-2: 1.28(3H,t,J=7.2), 2.06(2H,qn,J=6.6), 2.88(2H,t,J=6.6), 3.65(2H,s), 3.83(2H,t,J=6.6), 4.21(2H,q,J=7.2), 7.27(1H,s), 7.32(1H,d,J=8.1), 7.98(1H,d,J=8.1)

表 3



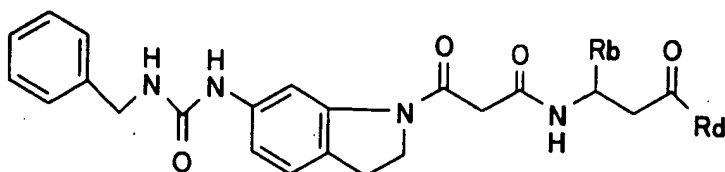
Ex.	D	Sal	DAT
1b		-	F: 411 N: 2.43-2.46(2H,m), 3.00-3.02(2H,m), 3.35-3.46(2H,m), 3.84-3.96(1H,m), 4.11-4.15(1H,m), 5.14-5.24(1H,m), 6.80(2H,m), 7.20-7.35(2H,m), 7.66-7.92(5H,m), 8.38-8.42(1H,m), 8.51-8.51(1H,m), 8.80-8.90(1H,m), 13.3(0.5H,br)
3		-	FN: 528 N: 1.19(3H,s), 1.23(3H,s), 2.79(2H,m), 3.43(2H,s), 3.78(2H,dd, J=10.3,35.0), 4.28(2H,d,J=5.9), 5.22(1H,q,J=7.3), 6.44(1H,t,J=5.9), 7.06(1H,d,J=8.3), 7.22-7.38(7H,m), 7.77(1H,d,J=7.8), 7.95(1H,d,J=2.0), 8.46(1H,dd), 8.59-8.60(2H,m), 8.74(1H,d,J=7.8), 12.36(1H,s)
6		HCl	F: 451 N: 1.79-1.88(2H,m), 2.42-2.48(2H,m), 2.96-3.10(2H,m), 3.18-3.48(6H,m), 3.80-3.91(1H,m), 4.06-4.18(1H,m), 5.10-5.29(1H,m), 6.75-6.95(1.6H,m), 7.18-7.36(2H,m), 7.64-7.71(1H,m), 7.88(0.4H,s), 8.32-8.44(1H,m), 8.48-8.52(1H,m), 8.76-8.92(1H,m), 9.35(2H,br), 12.85(1H,br)
8		-	F: 466 N: 0.13-0.19(2H,m), 0.38-0.45(2H,m), 0.92(1H,br), 2.89(2H,d,J=7.2), 2.92-3.03(4H,m), 3.43(2H,s), 3.95-4.12(2H,m), 5.23(1H,q,J=7.5), 6.02(1H,t,J=5.4), 7.04(1H,d,J=8.1), 7.27(1H,d,J=8.1), 7.36(1H,dd,J=4.8,7.8), 7.77(1H,d,J=7.8), 7.95(1H,s), 8.46(2H,br), 8.58(1H,s), 8.74(1H,d,J=8.1), 12.37(1H,br)
11		-	F: 437 N: 2.90-3.11(2H,m), 3.47-3.65(6H,m), 3.78-3.85(2H,m), 4.07-4.22(2H,m), 5.12-5.32(1H,m), 6.80(1H,br), 6.97(1H,d,J=7.8), 7.18-7.36(2H,m), 7.67-7.73(1H,m), 8.38-8.44(1H,m), 8.51(1H,br), 8.78-8.94(1H,m).
13		-	FN: 450 N: 2.79(2H,d,J=7.5), 3.01(2H,t,J=8.4), 3.44(2H,s), 3.71(2H,br), 3.95-4.13(2H,m), 5.03-5.27(3H,m), 5.79-5.92(1H,m), 6.09(1H,br), 7.06(1H,d,J=8.1), 7.27-7.39(2H,m), 7.77(1H,d,J=8.1), 7.96(1H,s), 8.45-8.59(3H,m), 8.74(1H,d,J=6.0), 12.38(1H,br)
14		-	FN: 514 N: 1.81(2H,qn,J=6.3), 2.60(2H,t,J=6.6), 2.74(2H,d,J=7.2), 3.47(2H,s), 3.62(2H,br), 4.28(2H,d,J=5.7), 5.16(1H,q,J=7.5), 7.01(1H,d,J=7.5), 7.16-7.36(6H,m), 7.72(1H,d,J=6.9), 8.44(1H,d,J=4.8), 7.52(2H,d,J=12.6), 8.60(1H,d), 12.33(1H,s)

表 4



Ex.	D	DAT	Ex.	D	DAT
4		FN: 426	15		F : 468
5		F : 501	16		F : 502
7		F : 465	17		FN: 528
9		F : 412	18		F : 488
10		F : 611	19		F : 516

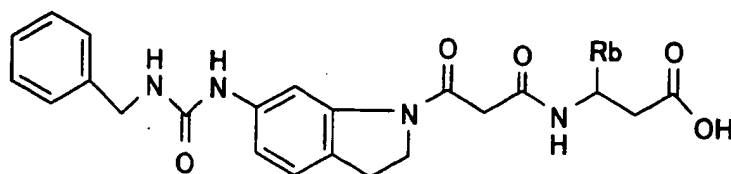
表 5



Ex.	Rb	Rd	DAT
2a		OEt	F: 530
2b		OH	F: 502 N: 2.79(2H,d,J=6.8), 3.01(2H,t,J=8.1), 3.44(2H,s), 4.04(2H,m), 4.28(2H,d,J=5.4), 5.23(1H,q,J=7.3), 6.44(1H,br.t), 7.06(1H,d,J=7.8), 7.20-7.40(7H,m), 7.77(1H,br.d), 7.99(1H,s), 8.46(1H,d,J=3.9), 8.59(2H,d, J=3.5), 8.74(1H,d,J=7.9), 12.37(1H, br.s)
20		OH	F: 552 N: 2.90-3.02(4H,m), 3.48(2H,br), 3.99-4.12(2H,br) 4.29(2H,d,J=5.9), 5.42(1H,q,J=7.3), 6.46(1H,t,J=5.9), 7.05(1H,d,J=8.3), 7.22-7.35(6H,m), 7.59-7.63(1H,m), 7.73-7.77(1H,m), 7.98-8.02(3H,m), 8.34(1H,d,J=1.4), 8.60(1H,s), 8.86(1H,d,J=7.8), 8.96(1H,d,J=1.9), 12.4(1H,br).
21		OH	FN: 543 N: 2.68(2H,m), 3.01(2H,br-t),3.41(2H,m),3.98-4.12(2H,m),4.28(2H,d,J=5.9), 5.13(1H,dt,J=7.3,7.8), 5.98(2H,s), 6.44(1H,t,J=5.9), 6.80(1H,dd,J=1.5,8.3), 6.85(1H,d,J=7.8),6.93(1H,d,J=1.5), 7.06(1H,d,J=7.9),7.21-7.36(6H,m),7.98(1H,d,J=2.0), 8.56-8.61(2H,m),12.25(1H, br-s)

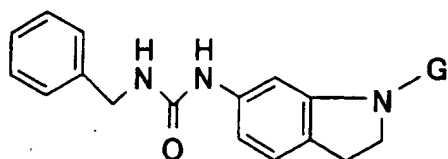


表 6



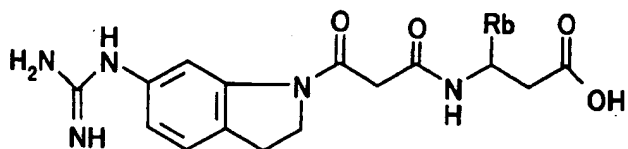
Ex.	Rb	DAT	Ex.	Rb	DAT	Ex.	Rb	DAT
22		FN: 499	27		FN: 587	32		F : 545
23	H	F : 425	28	Me	FN: 437	33		F : 545
24		F : 449	29		FN: 585	34		FN: 517
25		FN: 533	30		F : 551	35		F : 546
26		FN: 489	31		FN: 513	36		FN: 535

表 7



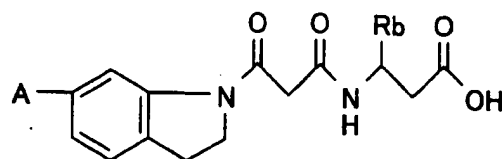
Ex.	G	DAT	Ex.	G	DAT
37		FN: 578	39		FN: 536
38		FN: 514	40		FN: 528

表 8



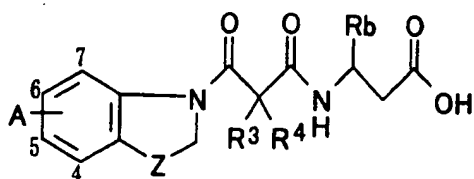
Ex.	Rb	DAT	Ex.	Rb	DAT
41		F : 478	43		F : 486
42		F : 455	44		FN: 454

表 9



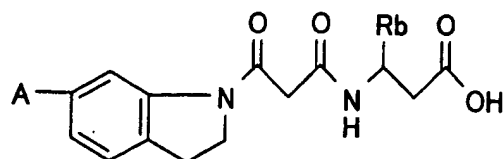
Ex.	A	Rb	DAT
12			F: 487 N: 2.56-2.78(2H,m), 2.95-3.18(2H,m), 3.45-3.88(6H,m), 4.00-4.23(2H,m), 5.32-5.52(1H,m), 6.75-6.87(1H,m), 6.90-7.32(2H,m), 7.42-7.75(2H,m), 7.85-8.03(2H,m), 8.12-8.29(1H,m), 8.86-9.04(2H,m).
45			F: 479 N(400MHz): 0.97(3H,s), 1.00(3H,s), 2.44-2.67(2H,m), 2.92-3.07(6H,m), 3.37-3.57(2H,m), 3.82-3.90(1H,m), 4.09-4.16(1H,m), 5.15-5.24(1H,m), 6.76-6.82(1H,m), 6.96(0.5H, J=8.4Hz), 7.21-7.34(2H,m), 7.66-7.72(1H,m), 7.88(0.5H,s), 8.40-8.56(2H,m), 8.82-8.87(1H,m)
46			F: 503 N(300MHz): 2.79(2H,d, J=6.9Hz), 2.96-3.06(2H,m), 3.44(2H,s), 3.96-4.13(2H,m), 4.31(2H,d, J=5.7Hz), 5.19-5.27(1H,m), 6.54(1H,t, J=6.0Hz), 7.05(1H,d, J=8.1Hz), 7.25-7.41(3H,m), 7.68-7.80(2H,m), 8.00(1H,s), 8.42-8.76(6H,m)
47			F: 472 N: 2.95-3.10(2H,m), 3.40-3.51(3H,m), 3.58(2H,brs), 3.65(2H,brs), 3.77-3.87(1H,m), 4.02-4.23(2H,m), 5.10-5.28(1H,m), 6.77-6.88(1H,m), 6.94-7.08(3H,m), 7.12-7.50(2H,m), 8.72-8.94(1H,m)

表 10



Com	Aの置換位置	A	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rb
1	4		CH <sub>2</sub>	H	H	
2	5		CH <sub>2</sub>	H	H	
3	6		CH <sub>2</sub>	F	F	
4	6		CH <sub>2</sub>	F	H	
5	6		C(Me) <sub>2</sub>	H	H	
6	6		C(Me) <sub>2</sub>	H	H	
7	6		C(Me) <sub>2</sub>	H	H	
8	6		C(Me) <sub>2</sub>	H	H	
9	6		CH <sub>2</sub>	F	H	
10	6		CH <sub>2</sub>	F	H	
11	6		CH <sub>2</sub>	Me	Me	

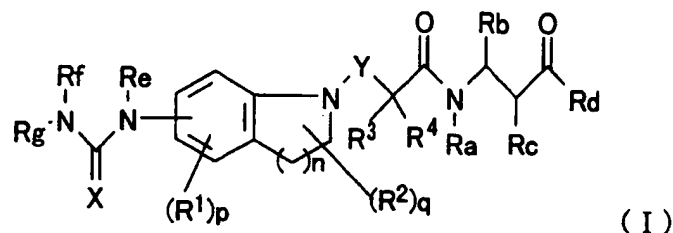
表 11



Com	A	Rb	Com	A	Rb	Com	A	Rb
12			23			34		
13			24			35		
14			25			36		
15			26			37		
16			27			38		
17			28			39		
18			29			40		
19			30			41		
20			31			42		
21			32			43		
22			33			44		

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示される含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩。



(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。

R a : -H又は-低級アルキル、

R b、R c : 同一又は異なって、-H、-ハロゲン、-置換基を有していてもよい低級アルキル、-置換基を有していてもよい低級アルケニル、-置換基を有していてもよい低級アルキニル、-シクロアルキル、-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよいヘテロアリール、-CO-置換基を有していてもよい低級アルキル、-CO-置換基を有していてもよいアリール、-CO-置換基を有していてもよいヘテロアリール、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-置換基を有していてもよい低級アルキル、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-置換基を有していてもよいアリール、又は-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-置換基を有していてもよいヘテロアリール、

R d : -OH又は-O-低級アルキル、

R e、R f : 同一又は異なって、-H、-OH又は-低級アルキル、

R g : -H、-低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-シクロアルキル、-低級アルキレン-シクロアルキル、-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよいヘテロアリール、-低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、-低級アルキレン-置換基を有していてもよいヘテロアリール、-COO-低級アルキル、-COO-シクロアルキル、-COO-置換基を有していてもよいアリール、-COO-置換基を有していてもよいヘテロアリール、-COO-低級アルキレン-シクロアルキル、-COO-低級アルキレン-置換基を有して

いてもよいアリール、 $-\text{COO}-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいヘテロアリール、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}-$ シクロアルキル、 $-\text{NH}-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{NH}-$ 置換基を有していてもよいヘテロアリール、 $-\text{NH}-$ 低級アルキレン-シクロアルキル、 $-\text{NH}-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、又は $-\text{NH}-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいヘテロアリール、

$X: =\text{O}, =\text{S}$ 又は $=\text{NR}_h$ 、

$R_h: -\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル、又は $R_g$ と一体となって $-(\text{C}_{2-6}\text{アルキレン})-$ 、

$Y: -\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ 、

$p, q$ : 同一又は異なって、0又は1~4の整数、

$R^1, R^2$ : 同一又は異なって、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{低級アルケニル}$ 、 $-\text{低級アルキニル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル及び $-\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ よりなる群より選択される置換基、

$R^3, R^4$ : 同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 又は $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、及び

$n: 1, 2$ 又は3。)

2.  $R_b$ が、 $-\text{H}$ ；低級アルキル；低級アルケニル； $-\text{低級アルキニル}$ ； $-\text{シクロアルキル}$ ； $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン- $\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル及び $-\text{COOH}$ から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール；又は、低級アルキル及びハロゲンから選択される1以上の置換基を有していてもよい、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有するヘテロアリールであり、

$R_c$ が、 $-\text{H}$ 又は又は $-\text{NHSO}_2-$ アリールであり、

- R<sup>g</sup>が、-H、-低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-シクロアルキル、-低級アルキレン-シクロアルキル、-アリール、-低級アルキレン-アリール、-O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有する単環ヘテロアリール、-低級アルキレン-O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有する単環ヘテロアリール、-COO-低級アルキル又は-NH-アリールであり、
- pが0、qが0又は1~2の整数、R<sup>2</sup>が-低級アルキルであり、且つ、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が、同一又は異なって、-H、-低級アルキル又は-ハロゲンである請求の範囲1記載の含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩。
3. R<sup>c</sup>が-H、且つ、R<sup>b</sup>がピリジル、キノリル、又は、-ハロゲン、-O-低級アルキレン-O-及び-COOHから選択される1以上の置換基を有していてもよいアリールである請求の範囲2記載の含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩。
4. R<sup>f</sup>及びR<sup>e</sup>が-H、Xが=NH又は=O、且つR<sup>g</sup>が-H、-ベンジル、-CH<sub>2</sub>-ピリジル、-アリル又は-CH<sub>2</sub>-シクロプロピルである請求の範囲2記載の含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩。
5. R<sup>f</sup>及びR<sup>e</sup>が-H、Xが=NR<sup>h</sup>、且つR<sup>h</sup>はR<sup>g</sup>と一体となって-(C<sub>2-6</sub>アルキレン)-である請求の範囲2記載の含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩。
6. nが1である請求の範囲2記載の含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩。
7. 請求の範囲1記載の含窒素ヘテロ環誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。
8. α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>インテグリン阻害剤である請求の範囲7記載の医薬組成物。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05849

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>6</sup> C07D209/08, 401/12, 14, 403/12, 14, 405/12, 14, 409/12, A61K31/40, 415, 44, 47, 495, 505, 55 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>6</sup> C07D209/08, 401/12, 14, 403/12, 14, 405/12, 14, 409/12, A61K31/40, 415, 44, 47, 495, 505, 55 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-509074, A (SmithKline Beecham Corp.), 13 October, 1994 (13. 10. 94), Claims & WO, 93/00095, A2 & AU, 9222711, A & ZA, 9204760, A & PT, 100631, A & TW, 218018, A & EP, 593603, A1 & NZ, 243326, A & US, 5693636, A	1-8
A	JP, 8-301857, A (Merck Patent GmbH.), 19 November, 1996 (19. 11. 96), Claims & EP, 741133, A2 & ZA, 9603535, A & DE, 19516483, A & CZ, 9601295, A & AU, 9651969, A & SK, 9600573, A & NO, 9601813, A & CA, 2175767, A & CN, 1138037, A & BR, 9602150, A & HU, 9601176, A	1-8
A	JP, 7-188165, A (Eli Lilly and Co.), 25 July, 1995 (25. 07. 95), Claims & EP, 655439, A & CA, 2134192, A	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 March, 1999 (01. 03. 99)		Date of mailing of the international search report 9 March, 1999 (09. 03. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/05849

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>6</sup> C07D209/08, 401/12, 14, 403/12, 14, 405/12, 14, 409/12, A61K31/40, 415, 44, 47, 495, 505, 55		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>6</sup> C07D209/08, 401/12, 14, 403/12, 14, 405/12, 14, 409/12, A61K31/40, 415, 44, 47, 495, 505, 55		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-509074, A (スミスクライン・ビーチャム・コーポレーション), 13. 10月. 1994 (13. 10. 94), 請求の範囲&WO, 93/00095, A2&AU, 9222711, A&ZA, 9204760, A&PT, 100631, A&TW, 218018, A&EP, 593603, A1&NZ, 243326, A&US, 5693636, A	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01. 03. 99	国際調査報告の発送日 09.03.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保	4C 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3454		

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-301857, A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフティング), 19. 11月. 199 6 (19. 11. 96), 請求の範囲&EP, 741133, A2 &ZA, 9603535, A&DE, 19516483, A& CZ, 9601295, A&AU, 9651969, A& SK, 9600573, A&NO, 9601813, A& CA, 2175767, A&CN, 1138037, A& BR, 9602150, A&HU, 9601176, A	1-8
A	JP, 7-188165, A (イーライ・リリー・アンド・カンパ ニー), 25. 7月. 1995 (25. 07. 95), 請求の範囲 &EP, 655439, A&CA, 2134192, A	1-8